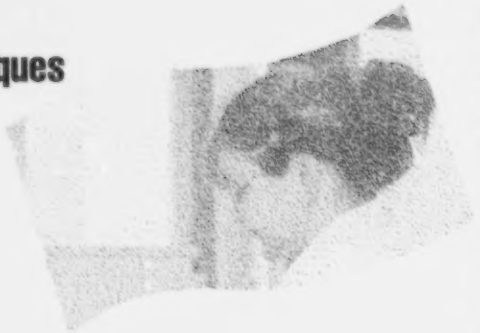
ÉTUDES ET RECHERCHES

Étude des facteurs environnementaux et physiologiques contribuant à la variabilité biologique

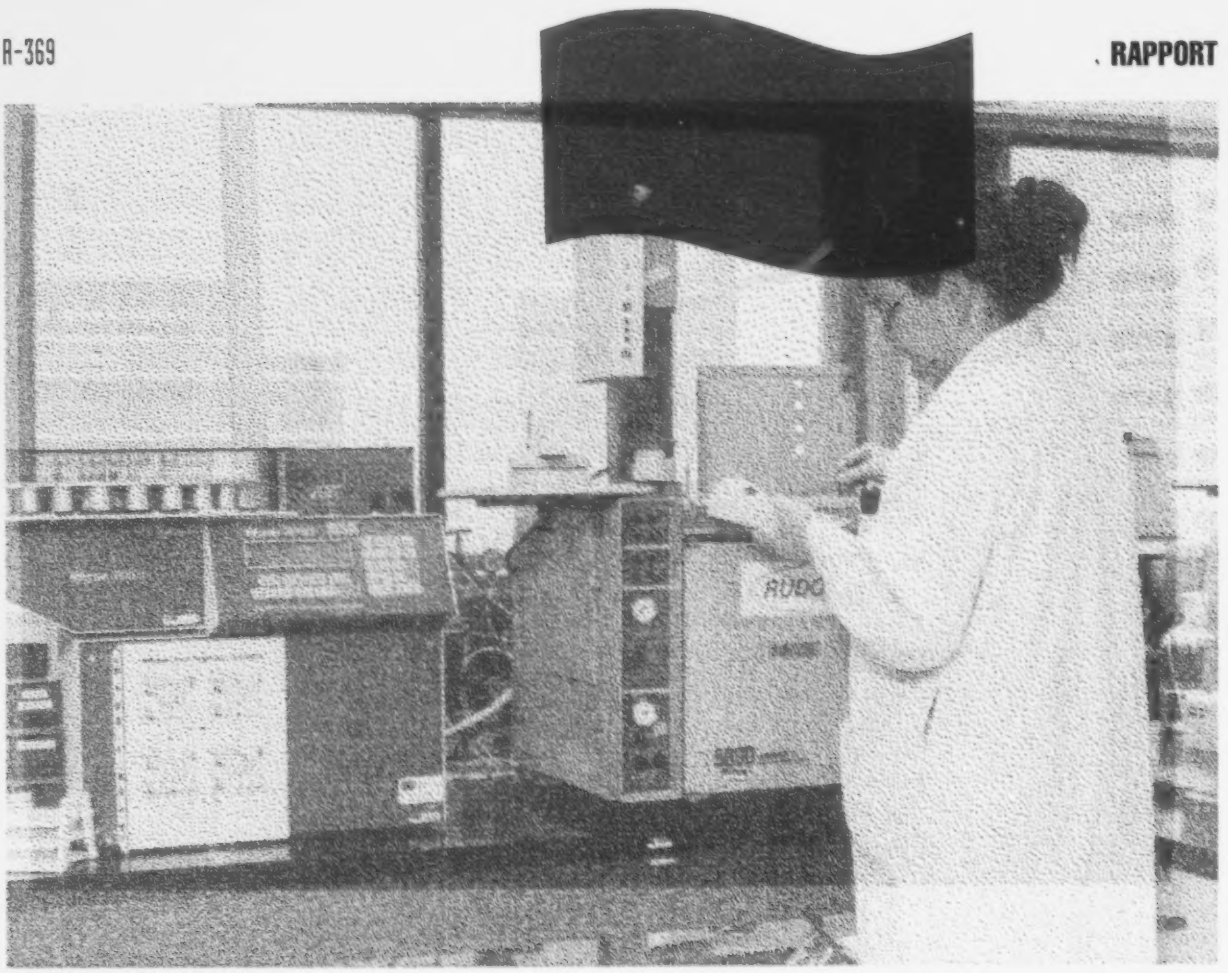
Caractérisation de la relation « Exposition - Indicateur biologique d'exposition » pour le n-hexane



Geneviève Hamelin
Robert Tardif
Ginette Truchon

R-369

. RAPPORT



irsst

Solidement implanté au Québec depuis 1980, l'Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail (IRSST) est un organisme de recherche scientifique reconnu internationalement pour la qualité de ses travaux.

NOS RECHERCHES *travaillent* pour vous !

MISSION

- Contribuer, par la recherche, à la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles ainsi qu'à la réadaptation des travailleurs qui en sont victimes.
- Offrir les services de laboratoires et l'expertise nécessaires à l'action du réseau public de prévention en santé et en sécurité du travail.
- Assurer la diffusion des connaissances, jouer un rôle de référence scientifique et d'expert.

Doté d'un conseil d'administration paritaire où siègent en nombre égal des représentants des employeurs et des travailleurs, l'IRSST est financé par la Commission de la santé et de la sécurité du travail.

POUR EN SAVOIR PLUS...

Visitez notre site Web ! Vous y trouverez une information complète et à jour. De plus, toutes les publications éditées par l'IRSST peuvent être téléchargées gratuitement.
www.irsst.qc.ca

Pour connaître l'actualité de la recherche menée ou financée par l'IRSST, abonnez-vous gratuitement au magazine *Prévention au travail*, publié conjointement par l'Institut et la CSST.
Abonnement : 1-877-221-7046

Dépôt légal
Bibliothèque nationale du Québec
2004
ISBN : 2-551-22492-6
ISSN : 0820-8395

IRSST - Direction des communications
505, boul. De Maisonneuve Ouest
Montréal (Québec)
H3A 3C2
Téléphone : (514) 288-1551
Télécopieur : (514) 288-7636
publications@irsst.qc.ca
www.irsst.qc.ca
© Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail, avril 2004

105-00147/

ÉTUDES ET RECHERCHES

Étude des facteurs environnementaux et physiologiques contribuant à la variabilité biologique

Caractérisation de la relation « Exposition - Indicateur biologique d'exposition » pour le n-hexane

Geneviève Hamelin et Robert Tardif
Département de santé environnementale et santé au travail, Université de Montréal

Ginette Truchon
Hygiène du travail, IRSST

RAPPORT

Cliquez recherche
www.irsst.qc.ca

Cette publication est disponible en version PDF sur le site Web de l'IRSST.

Cette étude a été financée par l'IRSST. Les conclusions et recommandations sont celles des auteurs.

CONFORMÉMENT AUX POLITIQUES DE L'IRSST

Les résultats des travaux de recherche publiés dans ce document ont fait l'objet d'une évaluation par des pairs.

REMERCIEMENTS

Les auteurs tiennent à remercier madame Suzanne Paradis pour sa contribution au niveau des analyses de laboratoires.

SOMMAIRE

Jusqu'à tout récemment, l'American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) recommandait d'utiliser la mesure de la 2,5-hexanedione (2,5-HD) totale (2,5-HD libre + autres conjugués glucuronides) comme indicateur biologique de l'exposition (IBE) au n-hexane (n-HEX). En 2001, l'ACGIH a cependant proposé de recourir plutôt à la mesure de la 2,5-HD libre uniquement et la valeur du nouvel indicateur serait de 3.5 µmol/L. Le choix de cette mesure se justifie puisque la 2,5-HD libre est le métabolite responsable des effets neurotoxiques associés à l'exposition au n-HEX. De plus, la mesure de la 2,5-HD libre permet une meilleure discrimination entre individus exposés et non exposés.

Les objectifs du présent projet de recherche étaient de caractériser, chez des volontaires, la relation entre l'exposition au n-HEX (25 et 50 ppm) et 1) l'excrétion urinaire de la 2,5-hexanedione (2,5-HD) libre et totale de même que, 2) la concentration de n-HEX, dans l'air alvéolaire durant les 5 jours d'une semaine de travail normale (7h/jour) ainsi que 3) de développer un modèle toxicocinétique à base physiologique (TCBP) permettant de simuler les expositions des volontaires.

Pour ce faire, cinq volontaires humains ont été soumis, en chambre d'inhalation, à deux séries d'exposition de 5 journées consécutives (7h/jour) afin de reproduire deux semaines de travail complètes. Durant la première semaine, les volontaires ont été exposés à une concentration de 50 ppm de n-HEX (la valeur d'exposition moyenne pondérée (VEMP) présentement en vigueur au Québec). Durant la deuxième semaine, les volontaires ont été exposés à la moitié de cette concentration soit 25 ppm. Des échantillons d'air alvéolaire et d'urine ont été prélevés à divers moments avant, durant et après les expositions. La concentration de n-HEX inchangé dans l'air alvéolaire et la concentration de 2,5-HD urinaire sous 3 conditions analytiques différentes (hydrolyse acide, hydrolyse enzymatique et sans hydrolyse) ont été mesurées.

Les résultats obtenus ont permis de développer et valider un modèle TCBP dans le but de caractériser les cinétiques d'excrétion du n-HEX dans l'air alvéolaire et de la 2,5-HD libre dans l'urine pour divers scénarios d'exposition. Une analyse de sensibilité a ensuite été effectuée afin de déterminer les paramètres du modèle ayant une influence sur ces deux indicateurs.

Les résultats ont démontré qu'environ 73 % du n-HEX inspiré était excrété inchangé dans l'air expiré par les volontaires. La moyenne des concentrations alvéolaires de n-HEX mesurées à la fin de l'exposition (Jour 5, 8h) était de 17.9 ± 0.8 ppm (25 ppm) et de 36.9 ± 2.7 ppm (50 ppm). La moyenne des concentrations de 2,5-HD mesurées à la fin de la dernière journée d'exposition (Jour 5, 3.5-8h) de la semaine, pour 50 ppm, était de 30.4 µmol/L ± 7.8 (hydrolyse acide), 5.8 ± 1.0 µmol/L (hydrolyse enzymatique) et 6.2 ± 0.9 µmol/L (sans hydrolyse). Dans le cas de l'exposition à 25 ppm, les valeurs étaient respectivement de 15.2 ± 1.9 µmol/L, 3.1 ± 0.7 µmol/L et 3.7 ± 0.5 µmol/L.

Le modèle TCBP a permis de décrire adéquatement les résultats obtenus dans cette étude; par exemple, les concentrations simulées de n-HEX dans l'air alvéolaire, à la fin de la semaine d'exposition, sont de 19.0 ppm (25 ppm) et 38.7 ppm (50 ppm) alors que, pour la même période (Jour 5, 3.5-8h), les concentrations urinaires de 2,5-HD libre simulées sont respectivement de 3.4 µmol/L (25 ppm) et 6.3 µmol/L (50 ppm). L'analyse de sensibilité a démontré que les paramètres les plus susceptibles de modifier la concentration de n-HEX dans l'air alvéolaire sont: 1) le coefficient de partage sang:air, 2) le débit cardiaque et 3) la vélocité maximale (Vmax) alors que ceux affectant la

cinétique d'excrétion de la 2,5-HD libre sont: 1) la fraction de n-HEX transformée en 2,5-HD, 2) le coefficient de partage sang:air et 3) la vélocité maximale (Vmax).

En conclusion, la valeur de 2,5-HD mesurée dans cette étude, chez des volontaires au repos, bien que du même ordre que celles rapportées dans des études antérieures réalisées chez des travailleurs pour des expositions à 50 ppm (2.7 – 5.6 µmol/L), est légèrement supérieure (6.2 µmol/L) . Les résultats ont également montré que l'analyse de la 2,5-HD libre et la mesure de la concentration alvéolaire de n-HEX peuvent toutes deux être utilisées pour la surveillance biologique de l'exposition au n-HEX. Parmi ces deux indicateurs, l'utilisation de la mesure de la 2,5-HD pour la surveillance biologique de l'exposition au n-HEX est plus justifiée d'un point de vue toxicologique puisqu'elle est mieux reliée à la production du métabolite neurotoxique que la mesure de la concentration alvéolaire de n-HEX. De plus, bien que la mesure de la concentration alvéolaire de n-HEX soit facilement réalisable en laboratoire, une méthode de prélèvement de l'air expiré n'est pas encore disponible, au Québec, en milieu de travail. La mesure de la 2,5-HD libre demeure donc la méthode la plus avantageuse pour la SBE au n-HEX.

TABLE DES MATIÈRES

Remerciements i

Sommaire iii

1. Introduction 1

2. Rappel des objectifs de la recherche 3

3. Méthodologie 5
   3.1. Recrutement des volontaires 5
   3.2. Scénario d'exposition en chambre d'inhalation 5
   3.3. Exposition en chambre d'inhalation et surveillance environnementale 5
   3.4. Surveillance biologique de l'exposition 5
      3.4.1. Mesure du n-hexane dans l'air expiré 6
      3.4.2. Mesure de la 2,5-hexanedione urinaire 6
   3.5. Modélisation toxicocinétique à base physiologique 8

4. Résultats 11
   4.1. Mesure du n-hexane dans l'air expiré 11
   4.2. Mesure de la 2,5-hexanedione urinaire 13
   4.3. Modélisation toxicocinétique à base physiologique 17

5. Discussion 23
   5.1. Mesure du n-hexane dans l'air expiré 23
   5.2. Mesure de la 2,5-hexanedione urinaire 23
   5.3. Modélisation toxicocinétique à base physiologique 25

6. Conclusion 27

7. Applicabilité et retombées 29

8. Liste des publications produites dans le cadre de l'étude 31

9. Bibliographie 33

1. Introduction

Le n-hexane [$CH_3(CH_2)_4CH_3$; n-HEX] est un hydrocarbure aliphatique particulièrement volatil. On le retrouve dans de nombreux produits manufacturés, comme par exemple, des peintures, des dissolvants et spécialement dans des colles, commerciales et domestiques, les premières étant utilisées notamment dans la fabrication de chaussures. On le retrouve également dans l'essence automobile. Il est souvent utilisé simultanément avec d'autres solvants, tels, l'acétone, la méthyle éthyle cétone et le toluène (ACGIH, 2001).

La toxicité associée aux expositions à ce solvant se manifeste au niveau du système nerveux. Des expositions de courtes durées, à des niveaux très élevés, se traduisent par des effets sur le système nerveux central (effets dépresseurs), alors que les expositions s'étalant sur de longues périodes, à des niveaux plus faibles cependant, comme ceux rencontrés en milieu de travail, conduisent à des effets neurotoxiques qui affectent plutôt le système nerveux périphérique (polyneuropathie périphérique). Ces effets seraient le résultat de l'action d'un métabolite toxique, la 2,5-hexanedione ($CH_3COCH_2CH_2COCH_3$; 2,5-HD) issue de l'oxydation du n-HEX par les oxydases à fonctions mixtes (CYP2E1) (Mulholland, 1998).

La surveillance biologique de l'exposition au n-HEX est basée sur la mesure de son métabolite neurotoxique, la 2,5-HD, dans l'urine. L'American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) (ACGIH, 2000) proposait jusqu'à tout récemment la mesure de la 2,5-HD totale (i.e., 2,5-HD libre + autres conjugués glucuronides) comme paramètre de surveillance biologique de l'exposition au n-HEX. La valeur de référence proposée par l'ACGIH (ACGIH, 2000) pour la 2,5-HD totale est de 5 mg/g creatinine (5 µmol/mmol creatinine), soit le niveau attendu pour une exposition au n-HEX égale à 50 ppm, 8 heures/jour, 5 jours/semaine, lors d'un prélèvement effectué à la fin du dernier quart de travail de la semaine. Le dosage de la 2,5-HD totale, tel que proposé jusqu'à maintenant par l'ACGIH, implique une hydrolyse acide des urines. Lors de ce prétraitement, la 4,5-dihydroxy-2-hexanone et la 5-hydroxy-2-hexanone (deux autres métabolites du n-HEX, présents dans l'urine sous la forme de conjugués glucuronide ou sulfate) sont transformées en 2,5-HD (Fedtke et Bolt, 1987; Perbellini et coll., 1993; Manini et coll., 1999).

En 2001, l'ACGIH a exprimé son intention de modifier l'indicateur biologique de l'exposition (IBE) au n-HEX et de ne plus mesurer la 2,5-HD totale (hydrolyse acide) mais plutôt la 2,5-HD libre (sans hydrolyse) uniquement. La valeur proposée dans ce cas est de 0.4mg/L (3.5 µmol/L) (ACGIH, 2001). Ce choix est justifié d'un point de vue toxicologique puisque selon les données actuellement disponibles dans la littérature, la 2,5-HD libre est le métabolite responsable des effets neurotoxiques associés à l'exposition au n-HEX (Krasavage et coll., 1980; Perbellini et coll., 1981; Couri et Milks, 1982; Governa et coll., 1987). Le choix de cette mesure permet une meilleure discrimination entre les individus exposés et non exposés, en raison des très faibles quantités de 2,5-HD sous forme libre retrouvées dans l'urine des individus non-exposés au n-HEX (Kawai et coll., 1991b).

Les niveaux de 2,5-HD rapportés jusqu'à maintenant pour le n-HEX sont très variables. Le prétraitement (± hydrolyse acide ou enzymatique) mais également l'exposition simultanée à d'autres solvants et le moments du prélèvement pourraient influencer l'excrétion urinaire de la 2,5-HD (Kawai et coll., 1990, 1991b, 1992a, 1992b, 2000; Cardona et coll., 1996). De plus, la concentration de 2,5-HD libre n'a été mesurée que dans quelques études, toutes réalisées chez des travailleurs évoluant dans leur milieu de travail respectif, et donc, exposés également à d'autres solvants. Cette situation nous invite à la prudence en ce qui a trait à l'interprétation et à la comparaison des différentes données actuellement disponibles dans la littérature.

Par ailleurs, d'autres indicateurs ont été proposés pour la surveillance biologique de l'exposition au n-HEX. Par exemple, la mesure de la concentration alvéolaire de n-HEX pourrait être utilisée pour la surveillance biologique puisque le prélèvement est simple, non-invasif, très spécifique et que la concentration alvéolaire de n-HEX est reliée à la concentration sanguine de n-HEX (Periago et coll., 1993). Cependant, jusqu'à présent, peu d'études ont évalué cet indicateur et aucune n'a été effectuée chez des volontaires exposés durant 5 jours consécutifs.

Les modèles toxicocinétiques à base physiologique (TCBP) sont très utiles afin de caractériser la relation entre la concentration d'exposition et la dose interne et sont de plus en plus utilisés pour l'élaboration et la documentation de valeurs guides pour la surveillance biologique de l'exposition. Cependant, peu de modèles TCBP ont été développés pour le n-HEX (Perbellini et coll, 1986, 1990; Yu et coll., 1998; Ali et Tardif, 1999) et aucun de ceux-ci n'ont décrit l'excrétion urinaire de la 2,5-HD libre.

Ce rapport présente les résultats d'une étude au cours de laquelle des volontaires ont été exposés au n-HEX, les conclusions générales de cette étude et certaines recommandations découlant du projet.

2. Objectifs de la recherche

Les objectifs de cette recherche sont les suivants:

- Produire une valeur d'IBE (2,5-HD) pour le n-HEX basée sur une étude faite chez des volontaires exposés sous des conditions rigoureusement contrôlées en laboratoire (concentration d'exposition, moment du prélèvement d'urine, méthode d'analyse).

- Caractériser la cinétique d'excrétion de la 2,5-HD (libre et conjuguée) durant les 5 journées d'une semaine normale de travail.

- Caractériser l'excrétion alvéolaire de n-HEX durant les 5 journées d'une semaine normale de travail.

- Développer un modèle toxicocinétique à base physiologique qui permettra de simuler les expositions des volontaires.

3. Méthodologie

3.1 Recrutement des volontaires

Cinq volontaires caucasiens (3 femmes et 2 hommes; âge : 25 à 30 ans; poids : 59 à 72 kg), non-fumeurs ont été recrutés lors de cette étude. Les volontaires ont donné leur consentement libre pour cette étude et ont été soumis à un examen médical avant le début des expositions. Ils ne devaient pas consommer d'alcool 48h avant ainsi que durant les expositions. Le protocole a été approuvé par le comité d'éthique de la recherche de la Faculté de médecine de l'Université de Montréal [CERFM 35-(01)-4#26].

3.2 Scénarios d'exposition en chambre d'inhalation

Les expositions se sont déroulées sur une période de 3 semaines impliquant 2 semaines d'exposition, à raison de 5 journées consécutives; une première semaine d'exposition à une concentration de 50 ppm (50.2 ± 2.3) (Valeur d'exposition moyenne pondérée, VEMP) et une deuxième à 25 ppm (25.9 ± 0.7). Une semaine sans exposition s'est écoulée entre les deux semaines d'exposition. À chaque jour, les volontaires ont été exposés, au repos, pour une durée de 7 heures au total. La figure 1 décrit le scénario quotidien d'exposition.

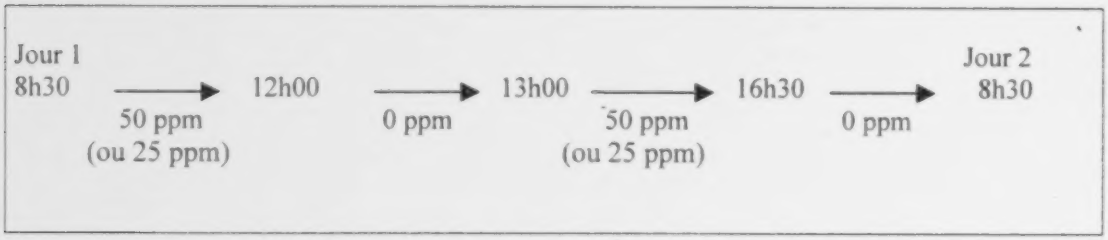


Figure 1: Représentation schématique du scénario d'exposition utilisé dans cette étude, sur une période de 24h. Ce scénario a été répété durant 5 jours consécutifs.

3.3 Exposition en chambre d'inhalation et surveillance environnementale

Les expositions au n-HEX ont eu lieu à l'unité d'inhalation expérimentale située au Pavillon principal de l'Université de Montréal. Les expositions ont été réalisées dans une chambre d'inhalation possédant un volume de 18 m^3 (Tardif et coll., 1991). Les concentrations de n-HEX ont été produites par dilution de vapeurs du solvant dans de l'air prépurifié. Les concentrations dans la chambre étaient vérifiées par deux méthodes. La première consistait à mesurer, à intervalles de 3 minutes, la concentration de n-HEX en injectant un volume défini d'air (environ 1 ml) dans un chromatographe en phase gazeuse, de type Varian Chrompack CP-3800, muni d'un détecteur à ionisation de flamme, et la deuxième, consistait à mesurer de façon continue la concentration à l'aide d'un spectrophotomètre infrarouge de type Miran 1A.

3.4 Surveillance biologique de l'exposition

L'exposition des volontaires a été vérifiée à partir de la mesure de la concentration de n-HEX dans l'air expiré (air alvéolaire) ainsi que la concentration de 2,5-HD urinaire. Des échantillons d'urine et d'air expiré ont donc été prélevés à divers moments durant chacune des séances d'exposition.

3.4.1 Mesure du n-HEX dans l'air expiré

À chaque jour, des échantillons d'air alvéolaire ont été prélevés, avant d'entrer dans la chambre ainsi que durant les expositions à 2, 3.5, 4.5, 6.5 et 8h après le début de l'exposition. Un échantillon a aussi été prélevé une demi-heure après la fin de l'exposition. Les échantillons d'air alvéolaire ont été prélevés à l'aide de sacs Tedlar d'une capacité de 3 litres. La concentration de n-HEX dans l'air alvéolaire a été mesurée, dans la demi-heure suivant le prélèvement, à l'aide d'un chromatographe en phase gazeuse de type Varian Chrompack CP-3800 muni d'un détecteur à ionisation de flamme.

3.4.2 Mesure de la 2,5-HD urinaire

Des échantillons d'urine ont été prélevés avant le début de l'exposition, 3h30 après le début de l'exposition ainsi qu'à la fin de l'exposition. Les urines ont été congelées jusqu'à l'analyse. L'analyse des échantillons urinaires a été effectuée dans les laboratoires de l'IRSST. La concentration de 2,5-HD a été déterminée pour chaque échantillon selon trois conditions analytiques: hydrolyse acide (Fedtke et Bolt, 1987 ; Kawai et coll., 1990), hydrolyse enzymatique (Perbellini et coll., 1979; Fedtke et Bolt, 1987; Kawai et coll. 1990) et sans hydrolyse (Fedtke et Bolt, 1987 ; Kawai et coll., 1990). La figure 2 présente un schéma des 3 méthodes utilisées pour le dosage de la 2,5-HD. L'analyse avec hydrolyse acide a été effectuée en utilisant la méthode développée par les laboratoires de l'IRSST (Méthode IRSST #305-1) utilisant la chromatographie en phase gazeuse avec détection par ionisation de flamme alors que les 2 autres méthodes ont été développées lors de cette étude. La concentration de 2,5-HD a été exprimée en fonction de l'excrétion urinaire de la créatinine et de la densité urinaire (Méthode IRSST #163-1).

Pour la méthode avec hydrolyse acide, 750 µl de HCl concentré (37%) ont été ajoutés aux 2 ml d'urine. Les échantillons ont été chauffés à 100°C dans un bain d'eau bouillante durant 30 minutes puis refroidis à la température de la pièce. Un ml de dichlorométhane a ensuite été ajouté pour l'extraction. Le 3-méthylcyclohexane a été utilisé comme étalon interne. Les éprouvettes ont été agitées durant 10 minutes puis centrifugées 5 minutes. Finalement, la phase organique (2 µl) a été analysée à l'aide d'un chromatographe en phase gazeuse de type HP-5890 series II muni d'un détecteur à ionisation de flamme et d'une colonne de type HP-1 pour la détermination de la concentration de 2,5-HD.

Pour la méthode avec hydrolyse enzymatique, 2 ml d'une solution contenant 1000 U ml^{-1} de β-glucuronidase dans un tampon acétate (pH 5) ont été ajoutés aux 2 ml d'urine. La solution a été incubée durant 24 heures dans un bain maintenu à 37°C. Cent µl de HCl (37%) ont ensuite été ajoutés et la solution a été filtrée. La solution a ensuite été extraite avec du dichlorométhane tel que décrit précédemment.

Pour la méthode sans hydrolyse, Cent µl de HCl (37%) ont été ajoutés aux échantillons d'urine (2 ml). La solution a ensuite été extraite avec du dichlorométhane tel que décrit précédemment.

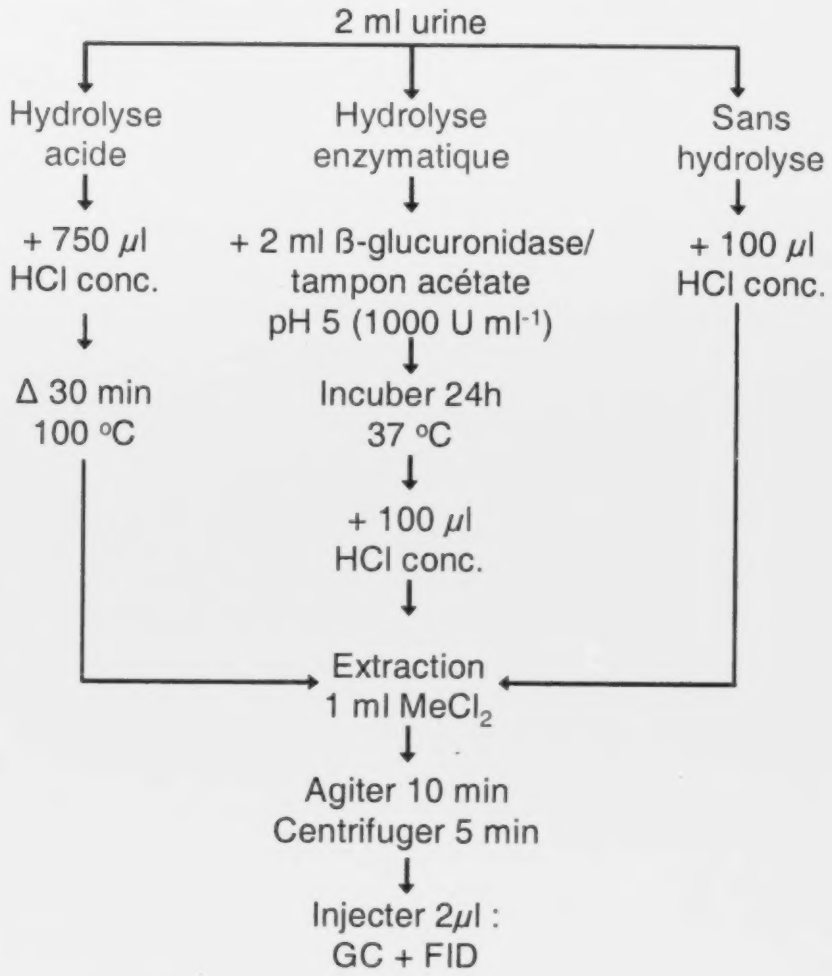


Figure 2: Représentation schématique des 3 méthodes d'analyse de la 2,5-HD utilisées dans cette étude

3.5 Modélisation toxicocinétique de l'exposition au n-HEX

Un modèle toxicocinétique à base physiologique développé pour le n-HEX inhalé (Perbellini et coll., 1990, Ali et Tardif, 1999) a été modifié à l'aide du logiciel ACSL (Advanced Continuous Simulation Language) (AEgis Technologies Group, Inc. Huntsville, AL), afin de simuler l'excrétion urinaire de la 2,5-HD libre ainsi que l'excrétion alvéolaire de n-HEX chez les volontaires, au repos, suite à une exposition par inhalation. Le modèle a été développé afin de simuler le schéma d'exposition des volontaires (deux périodes de 3.5 heures d'exposition séparées par une heure sans exposition durant la période de dîner).

Les différents compartiments décrits dans le modèle incluent les poumons, les tissus richement perfusés, les tissus faiblement perfusés, les tissus adipeux et le foie. Le métabolisme est effectué dans le foie uniquement. La figure 3 présente un schéma du modèle TCBP alors que le Tableau 1 présente les paramètres physiologiques, physicochimiques et métaboliques obtenus dans la littérature et utilisés dans le modèle.

Une analyse de sensibilité a également été effectuée afin d'identifier les paramètres du modèle ayant une influence sur l'excrétion alvéolaire de n-HEX et sur l'excrétion urinaire de la 2,5-HD. L'approche consistait à augmenter de 10% la valeur de chaque paramètre du modèle, selon la méthode de Evans et coll. (1995), et de vérifier l'influence de cette augmentation sur la valeur des deux indicateurs.

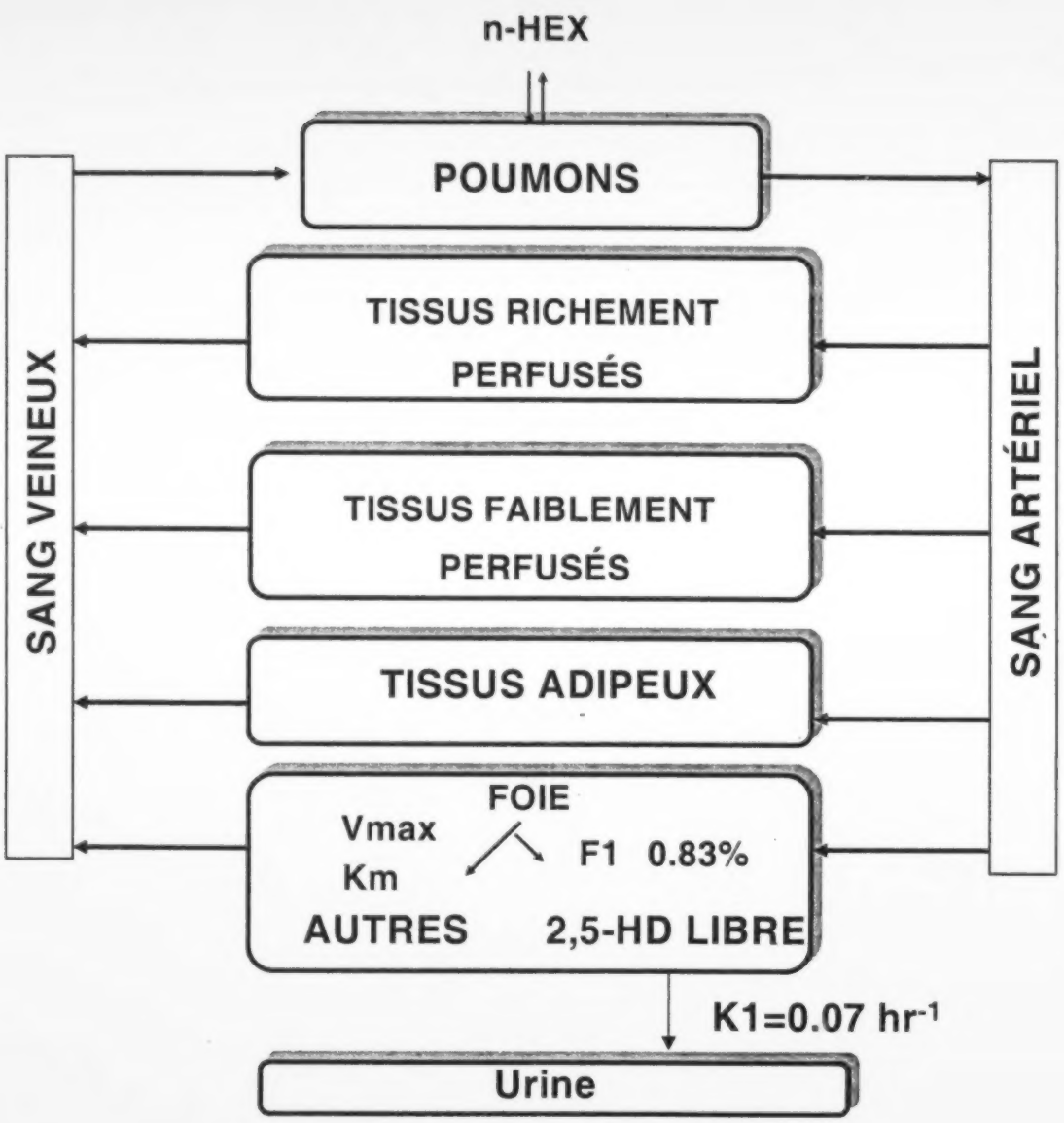


Figure 3 : Représentation schématique du modèle TCBP pour le n-HEX. F1 représente la fraction de n-HEX inhalé métabolisée en 2,5-HD libre; Vmax et Km représentent la vélocité maximale et la constante de Michaëlis; K1 représente le taux d'excrétion urinaire de la 2,5-HD libre.

Tableau 1

Paramètres physiologiques, coefficients de partage et constantes métaboliques utilisés dans le modèle TCBP pour le n-HEX chez l'humain.

Paramètres	Valeur
Poids corporel des volontaires (n=5) (kg)	65
Constantes physiologiques [1]	
Ventilation alvéolaire (L/hr/kg)	18.00
Débit cardiaque (L/hr/kg)	18.00
Débit (D) sanguin aux tissus (fraction du débit cardiaque) [1]	
Foie	0.26
Gras	0.05
Tissus richement perfusés	0.44
Tissus faiblement perfusés	0.25
Volume (V) (fraction du poids corporel) [1]	
Foie	0.026
Gras	0.19
Tissus richement perfusés	0.05
Tissus faiblement perfusés	0.62
Coefficients de partage	
Sang: Air [2]	2.13
Foie: Sang [3]	5.2
Gras: Sang [3]	159.0
Tissus richement perfusés: Sang [3]	5.2
Tissus faiblement perfusés: Sang [3]	2.9
Constantes métaboliques	
Vmax (mg/h/kg) [4]	1.35
Km (mg/L) [4]	0.40
Fraction (F1) de n-HEX metabolisée en 2,5-HD libre [5]	0.0083
Taux d'excrétion urinaire (K1)de la 2,5-HD libre (hr^{-1}) [5]	0.07

1. Tardif et coll. (1997), Thomas et coll. (1996).
2. Fisher et coll. (1997).
3. Gargas et coll. (1989).
4. Ali et Tardif (1999).
5. Cette étude

4. Résultats

4.1 Mesure du n-HEX dans l'air expiré

Les concentrations de n-HEX inchangé dans l'air alvéolaire des 5 volontaires, mesurées à la fin de l'exposition ainsi que 30 minutes après la fin de l'exposition (25 et 50 ppm), sont présentées aux Tableaux 2 et 3.

Ces résultats démontrent qu'environ 73% du n-HEX inhalé par les volontaires était excrété inchangé dans l'air alvéolaire et donc que seulement 27% était absorbé. Par exemple, la moyenne (± écart-type) des concentrations alvéolaires de n-HEX mesurées à la fin de l'exposition (Jour 5) était respectivement de 17.9 ± 0.8 ppm suite à une exposition de 25 ppm de n-HEX et de 36.9 ± 2.7 ppm suite à une exposition de 50 ppm. L'état d'équilibre a été atteint rapidement. En effet, 2 heures après le début des expositions, les concentrations de n-HEX dans l'air alvéolaire étaient semblables à celles mesurées à la fin de l'exposition (résultats non présentés).

Les résultats démontrent également qu'une demi-heure après la fin de l'exposition, les concentrations avaient diminué significativement (environ -93%). La variation interindividuelle (moyenne des 5 jours), à la fin de l'exposition, était de l'ordre de 5% (25 ppm) et 7% (50 ppm) alors qu'elle était de 23% (25 ppm) et 11% (50 ppm), 30 minutes après la fin de l'exposition. De plus, les moyennes des concentrations étaient semblables durant les 5 jours d'exposition pour les échantillons prélevés à la fin de l'exposition ou 30 minutes après la fin de l'exposition (25 + 50 ppm). Finalement, une estimation plus précise de la variation intra-individuelle du Jour 1 au Jour 5 serait biaisée par les variations de concentration environnementale de n-HEX, inhérentes au système de génération de l'atmosphère.

Tableau 2

Concentrations de n-HEX dans l'air alvéolaire mesurées à la fin de l'exposition (8h) et 30 minutes après la fin de l'exposition (8h30) chez 5 volontaires exposés à 25 ppm de n-HEX durant 5 jours consécutifs, 7h/jour. (moyenne ± écart-type).

	Concentration de n-HEX dans l'air alvéolaire (ppm)					
Jour	Fin de l'exposition	Limites inférieures et supérieures	Coefficient de variation (%)	30 minutes après la fin de l'exposition	Limites inférieures et supérieures	Coefficient de variation (%)
1	17.8 ± 1.1	16.0 - 18.6	6	1.0 ± 0.3	0.7 - 1.3	30
2	18.2 ± 0.9	17.2 - 19.5	5	1.1 ± 0.2	0.8 - 1.4	18
3	18.2 ± 0.6	17.5 - 19.0	3	1.3 ± 0.3	0.9 - 1.7	23
4	19.5 ± 1.2	18.4 - 21.0	6	1.4 ± 0.3	0.9 - 1.8	21
5	17.9 ± 0.8	16.8 - 18.9	4	1.2 ± 0.3	0.8 - 1.6	25

Tableau 3

Concentrations de n-HEX dans l'air alvéolaire mesurées à la fin de l'exposition (8h) et 30 minutes après la fin de l'exposition (8h30) chez 5 volontaires exposés à 50 ppm de n-HEX durant 5 jours consécutifs, 7h/jour. (moyenne ± écart-type).

	Concentration de n-HEX dans l'air alvéolaire (ppm)					
Jour	Fin de l'exposition	Limites inférieures et supérieures	Coefficient de variation (%)	30 minutes après la fin de l'exposition	Limites inférieures et supérieures	Coefficient de variation (%)
1	35.6 ± 2.1	33.0 - 38.7	6	2.5 ± 0.3	2.2 - 2.9	12
2	36.6 ± 3.0	32.2 - 40.3	8	2.6 ± 0.5	1.9 - 3.1	19
3	37.0 ± 2.2	33.4 - 39.0	6	2.6 ± 0.3	2.3 - 3.0	12
4	36.3 ± 2.7	33.0 - 39.6	7	2.9 ± 0.2	2.7 - 3.1	7
5	36.9 ± 2.7	33.8 - 39.5	7	2.8 ± 0.2	2.7 - 3.1	7

4.2 Mesure de la 2,5-hexanedione urinaire

Le Tableau 4 présente les concentrations urinaires de 2,5-HD mesurées selon trois méthodes analytiques (hydrolyse acide, hydrolyse enzymatique, sans hydrolyse) pour les 4.5 dernières heures du dernier jour d'exposition (jour 5) (25 + 50 ppm). Les valeurs, corrigées ou non, en fonction de la créatinine ou d'une densité spécifique de 1.024 sont présentées. La 2,5-HD n'a pas été détectée dans l'urine avant le début des expositions (jour 1, 0h) lorsque mesurée après un prétraitement sans hydrolyse ou avec hydrolyse enzymatique ; cependant elle a été détectée après hydrolyse acide. Des concentrations de 8.4 ± 3.7 µmol/L (50 ppm) et 11.0 ± 10.1 µmol/L (25 ppm) (moyenne ± écart-type; non corrigées) ont été mesurées, avec la méthode d'hydrolyse acide, chez les volontaires avant le début des expositions. La comparaison des 3 méthodes analytiques a montré que les concentrations urinaires de 2,5-HD étaient plus variables après l'hydrolyse acide qu'avec les deux autres prétraitements. Finalement, les concentrations urinaires de 2,5-HD libre ne représentaient, en moyenne, que 18% des concentrations mesurées après l'hydrolyse acide.

Les concentrations urinaires de 2,5-HD mesurées avec la méthode sans hydrolyse pour les 4.5 dernières heures des 5 jours d'exposition sont présentés aux Tableaux 5 (25 ppm) et 6 (50 ppm). La moyenne (± écart-type) des concentrations de 2,5-HD libre à la fin du dernier jour d'exposition (jour 5) était respectivement de 3.7 ± 0.5 µmol/L pour une exposition à 25 ppm et, de 6.2 ± 0.9 µmol/L pour une exposition à 50 ppm (résultats non corrigés pour la densité). Les résultats ont montré que la concentration de 2,5-HD avait tendance à augmenter légèrement après la deuxième journée d'exposition (25 et 50 ppm) mais cette augmentation n'était cependant pas significative. Ces résultats montrent également que les concentrations de 2,5-HD libre non corrigées, comparativement aux valeurs corrigées pour la densité ou la créatinine, présentent un coefficient de variation interindividuelle moins élevé.

Tableau 4

Concentrations urinaires de 2,5-HD mesurées à la fin de l'exposition (jour 5), selon trois méthodes analytiques, chez 5 volontaires exposés au n-HEX (25 + 50 ppm), 7h/jour. (moyenne ± écart-type).

		2,5-HD urinaire (jour 5) durant l'exposition (3.5-8 heures) *		
Exposition au n-HEX (ppm)	Méthode analytique	Non corrigée (µmol/L)	Corrigée en fonction de la créatinine (µmol/mmol cr.)	Corrigée en fonction de la gravité spécifique (1.024) (µmol/L)
25	Hydrolyse acide	15.2 ± 1.9** 12.6 – 17.8 13 %	2.1 ± 1.3** 1.0 – 4.1 62 %	28.9 ± 9.2** 23.3 – 42.6 32 %
	Hydrolyse enzymatique	3.1 ± 0.7 2.3 – 4.1 23 %	0.4 ± 0.3 0.2 – 1.0 75 %	6.0 ± 2.5 4.8 – 9.9 42 %
	Sans hydrolyse	3.7 ± 0.5 3.1 – 4.2 14 %	0.5 ± 0.4 0.3 – 1.0 80 %	7.0 ± 2.2 2.9 – 9.8 31 %
50	Hydrolyse acide	30.4 ± 7.8** 22.8 – 43.0 26 %	3.5 ± 0.9** 2.4 – 4.5 26 %	45.3 ± 5.5** 36.4 – 50.1 12 %
	Hydrolyse enzymatique	5.8 ± 1.0 4.5 – 7.3 17 %	0.7 ± 0.3 0.4 – 1.0 43 %	9.0 ± 2.4 5.1 – 11.6 27 %
	Sans hydrolyse	6.2 ± 0.9 5.6 – 7.7 15 %	0.7 ± 0.2 0.5 – 1.1 29 %	9.5 ± 2.1 7.1 – 12.3 22 %

* moyenne ± écart-type, limites inférieures et supérieures, coefficient de variation
** différence significative entre les traitements, $p < 0.001$.

Tableau 5

Concentrations urinaires de 2,5-HD libre mesurées à la fin de l'exposition, chez 5 volontaires exposés au n-HEX (25 ppm), durant 5 jours consécutifs,7h/jour. (moyenne ± écart-type).

	2,5-HD libre urinaire durant l'exposition (3.5-8 heures) *		
Jour	Non corrigée (µmol/L)	Corrigée en fonction de la créatinine (µmol/mmol cr.)	Corrigée en fonction de la gravité spécifique (1.024) (µmol/L)
1	2.6 ± 1.9 2.0 – 3.5 23 %	0.2 ± 0.1 0.1 – 0.3 50 %	3.7 ± 1.7 1.6 – 4.7 46 %
2	3.2 ± 0.2 2.9 – 3.5 6 %	0.5 ± 0.1 0.4 – 0.6 20 %	5.6 ± 0.8 4.4 – 6.5 14 %
3	3.5 ± 0.7 2.7 – 4.5 20 %	0.3 ± 0.1 0.1 – 0.4 33 %	4.0 ± 1.1 2.6 – 5.5 28 %
4	3.5 ± 1.0 2.5 – 4.5 29 %	0.4 ± 0.1 0.4 – 0.5 25 %	5.7 ± 0.4 5.3 – 6.0 7 %
5	3.7 ± 0.5 3.1 – 4.2 14 %	0.5 ± 0.4 0.3 – 1.0 80 %	7.0 ± 2.2 4.8 – 9.9 31 %

* moyenne ± écart-type, limites inférieures et supérieures, coefficient de variation

Tableau 6

Concentrations urinaires de 2,5-HD libre mesurées à la fin de l'exposition, chez 5 volontaires exposés au n-HEX (50 ppm), durant 5 jours consécutifs,7h/jour. (moyenne ± écart-type).

	2,5-HD libre urinaire durant l'exposition (3.5-8 heures) *		
Jour	Non corrigée (µmol/L)	Corrigée en fonction de la créatinine (µmol/mmol cr.)	Corrigée en fonction de la gravité spécifique (1.024) (µmol/L)
1	5.2 ± 0.9 4.1 – 6.4 17 %	0.6 ± 0.2 0.3 – 0.9 33 %	7.2 ± 2.7 5.0 – 10.5 38 %
2	6.3 ± 0.7 (n=4) 5.5 – 7.3 11 %	1.0 ± 0.6 0.6 – 1.9 60 %	9.8 ± 2.6 7.0 – 12.6 27 %
3	5.5 ± 0.8 4.7 – 6.5 15 %	0.7 ± 0.2 0.4 – 1.0 29 %	9.0 ± 2.9 5.6 – 12.4 32 %
4	6.1 ± 0.5 (n=4) 5.5 – 6.7 8 %	0.7 ± 0.2 0.5 – 0.9 29 %	8.5 ± 1.9 5.8 – 10.3 22 %
5	6.2 ± 0.9 5.6 – 7.7 15 %	0.7 ± 0.2 0.5 – 1.1 29 %	9.5 ± 2.1 7.0 – 12.3 22 %

* moyenne ± écart-type, limites inférieures et supérieures, coefficient de variation

4.3 Modélisation toxicocinétique à base physiologique

La figure 4 présente les concentrations de n-HEX inchangé dans l'air alvéolaire mesurées chez les volontaires suite à une exposition à 25 et 50 ppm de n-HEX et les simulations du modèle TCBP correspondantes. Le modèle TCBP a permis une bonne description de la cinétique du n-HEX dans l'air alvéolaire sous ces conditions d'exposition. Le modèle prédit qu'à la fin de la dernière journée d'exposition, des concentrations de 19.0 ppm et 38.7 ppm seraient obtenues, respectivement pour une exposition de 25 et 50 ppm alors que des concentrations de 17.9 ± 0.8 ppm (25 ppm) et 36.9 ± 2.7 ppm (50 ppm) ont été mesurées chez les volontaires.

Les concentrations de 2,5-HD libre mesurées chez les volontaires suite à une exposition à 25 et 50 ppm et les simulations du modèle correspondantes sont présentées aux figures 5 et 6. Le modèle TCBP a permis de simuler adéquatement l'excrétion urinaire de la 2,5-HD libre. La constante d'excrétion urinaire de la 2,5-HD libre a été fixée à 0.07 hr^{-1} alors que la fraction de n-HEX métabolisée en 2,5-HD libre a été fixée à 0.83%. Le modèle permet de prédire, des concentrations de 3.4 µmol/L et 6.3 µmol/L pour des expositions à 25 et 50 ppm de n-HEX, et ce, pour la fin de la dernière journée d'exposition, alors que les concentrations mesurées de 2,5-HD sont de 3.7 ± 0.5 µmol/L (25 ppm) et 6.2 ± 0.9 µmol/L (50 ppm).

L'analyse de sensibilité (figure 7) a démontré que les paramètres les plus susceptibles de modifier la concentration de n-HEX dans l'air alvéolaire sont, en ordre d'importance, 1) le coefficient de partage sang:air, 2) le débit cardiaque et 3) la vélocité maximal (Vmax) alors que ceux pouvant affecter la cinétique d'excrétion de la 2,5-HD libre sont: 1) la fraction de n-HEX transformée en 2,5-HD, 2) le coefficient de partage sang:air et 3) la vélocité maximale (Vmax).

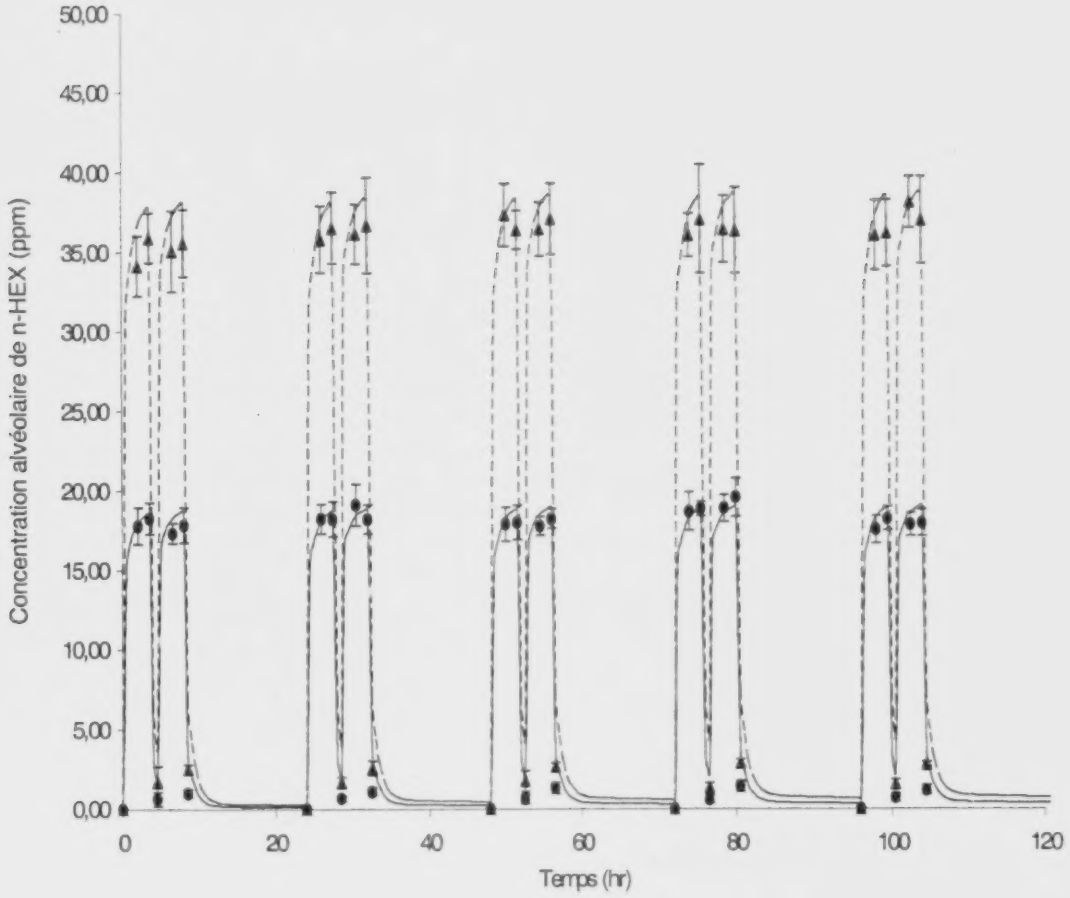


Figure 4 : Comparaison des concentrations alvéolaires de n-HEX simulées par le modèle TCBP (lignes) aux données expérimentales obtenues chez des volontaires humains durant et après une exposition au n-HEX d'une durée de 7 heures à 25 ppm (cercles) et à 50 ppm (triangles) durant 5 jours consécutifs (moyenne ± écart-type).

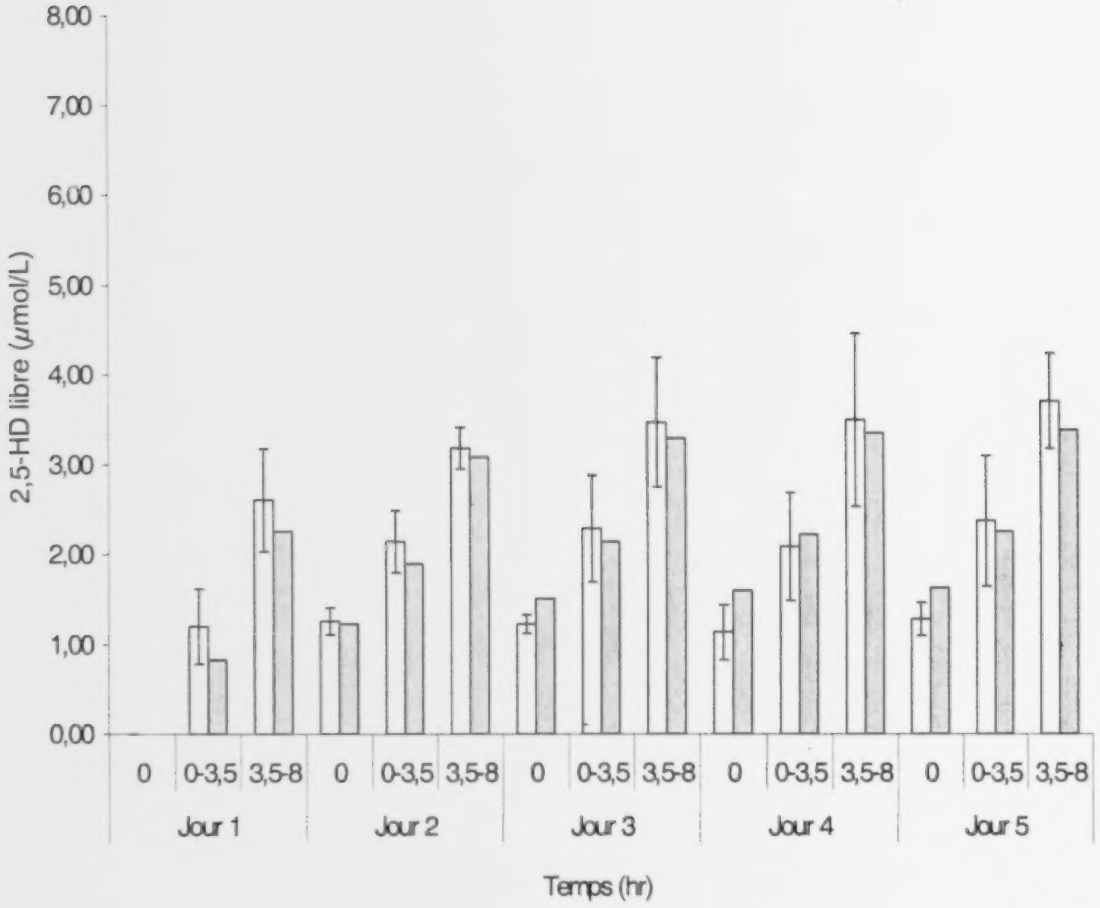


Figure 5 : Comparaison des concentrations urinaires de 2,5-HD libre simulées par le modèle TCBP (gris) aux données expérimentales (blanc) obtenues chez des volontaires humains, pour divers intervalles, suite à une exposition à 25 ppm de n-HEX d'une durée de 7 heures, durant 5 jours consécutifs (moyenne ± écart-type). Le temps 0 représente l'échantillon avant l'exposition et a été fixé, lors des simulations, à un intervalle d'une heure.

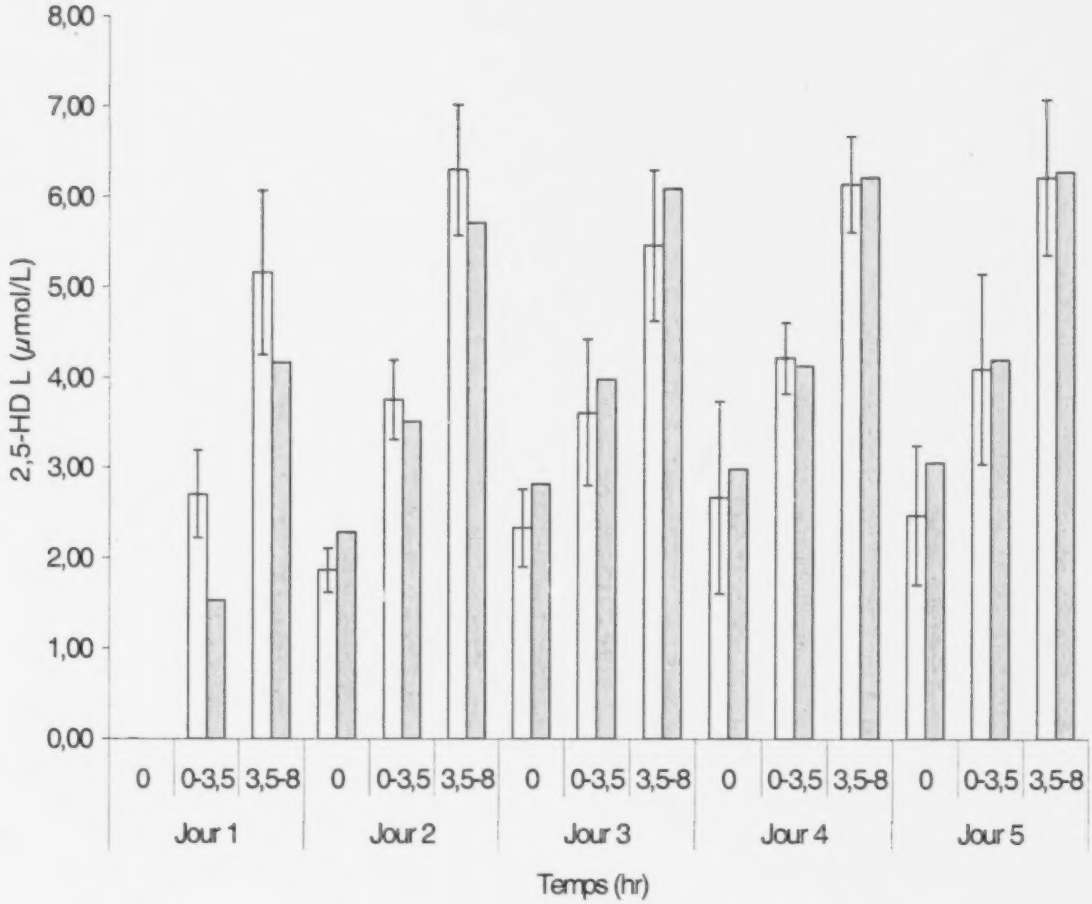


Figure 6 : Comparaison des concentrations urinaires de 2,5-HD libre simulées par le modèle TCBP (gris) aux données expérimentales (blanc) obtenues chez des volontaires humains, pour divers intervalles, suite à une exposition à 50 ppm de n-HEX d'une durée de 7 heures, durant 5 jours consécutifs (moyenne ± écart-type). Le temps 0 représente l'échantillon avant l'exposition et a été fixé, lors des simulations, à un intervalle d'une heure.

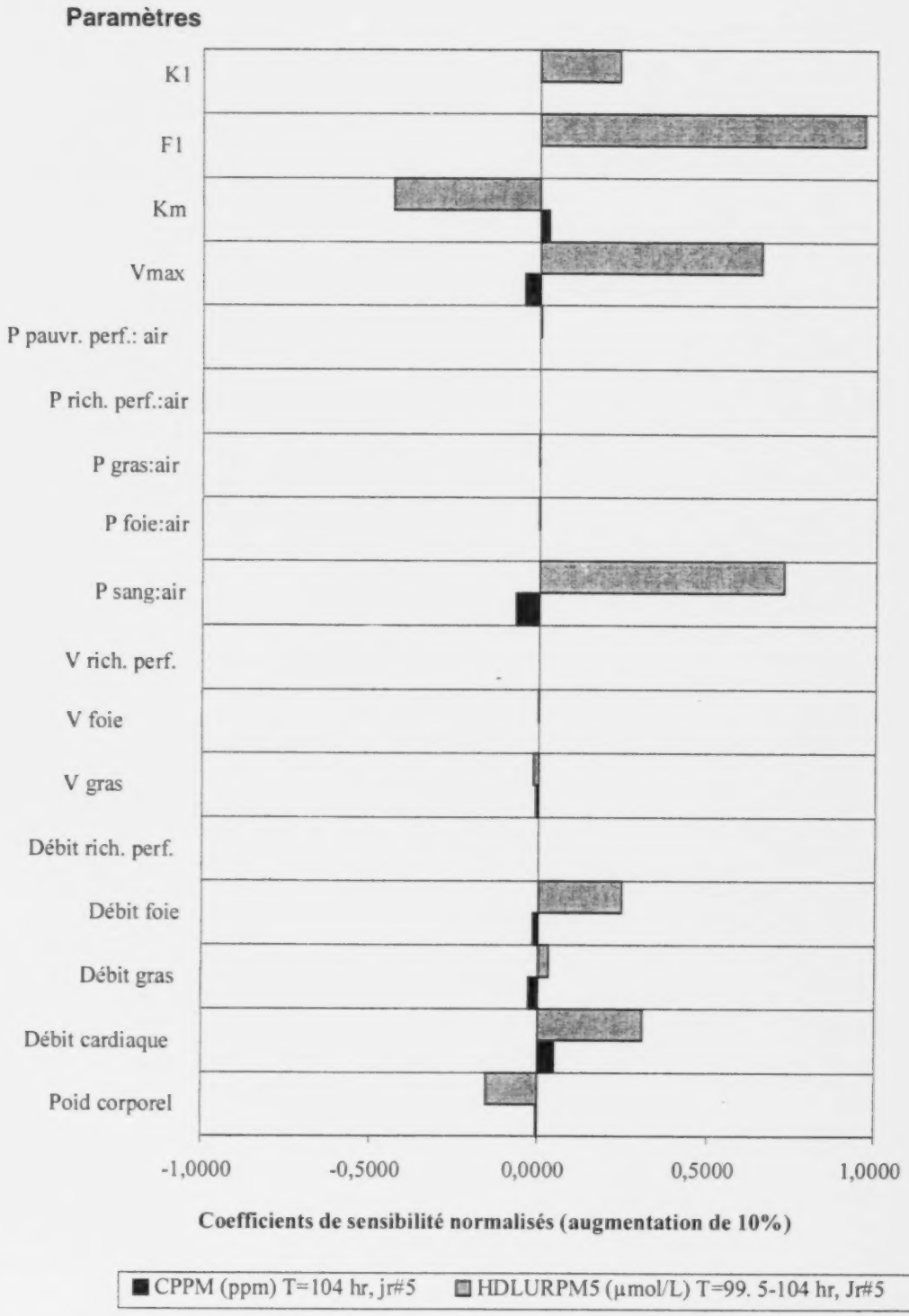


Figure 7 : Coefficients de sensibilité normalisés pour la concentration alvéolaire de n-HEX (CPPM) et la concentration urinaire de 2,5-HD libre (HDLURPM5), à la fin du dernier quart de travail de la semaine, pour les différents paramètres du modèle TCBP du n-HEX (augmentation de 10 %). (La signification des abréviations est présentée au Tableau 1)

5. Discussion

5.1 Mesure du n-hexane dans l'air expiré

La mesure de la concentration de n-HEX dans l'air alvéolaire (Tableaux 2 et 3) a montré qu'une fraction importante du n-HEX inhalé (environ 73%) était expiré inchangé dans l'air alvéolaire alors que seulement 27% était absorbé par les volontaires. Cette valeur est du même ordre que celles (15 à 25%) rapportées dans d'autres études (Brugnone et coll., 1978; Veulemans et coll., 1982; Mutti et coll., 1984; Filser et coll., 1987). Ces résultats ont également montrés qu'il n'y avait pas de différence significative entre les concentrations mesurées durant les 5 jours d'exposition, ce qui signifie que le n-HEX ne s'accumule pas dans le sang durant la semaine.

La mesure du n-HEX dans l'air alvéolaire comme indicateur biologique d'exposition offre certains avantages: prélèvement simple, mesure bien reliée à la concentration d'exposition, prélèvement non-invasif, variation interindividuelle faible. La mesure est également facile à réaliser en milieu de travail (Periago et coll., 1993).

Cependant, la concentration de n-HEX dans l'air alvéolaire décline très rapidement après la fin de l'exposition, ce qui rend le temps de prélèvement très critique. Les concentrations de n-HEX dans l'air alvéolaire sont également beaucoup plus variables lorsque mesurées 30 minutes après la fin de l'exposition, en raison vraisemblablement de la plus grande variabilité analytique associée à la mesure de faibles concentrations. Par comparaison, la demi-vie de la 2,5-HD est de 15 heures alors que l'élimination du n-HEX est biphasique avec des demis-vies de 11 minutes et de 99 minutes (Lauwerys, 2001). Les concentrations urinaires de 2,5-HD sont donc moins affectées par le moment du prélèvement. De plus, la concentration de n-HEX dans l'air alvéolaire est affectée par la concentration environnementale de n-HEX qui précède immédiatement le prélèvement. Cet indicateur intègre donc moins l'exposition dans le temps, ce qui peut limiter son application.

5.2 Mesure de la 2,5-hexanedione urinaire

La comparaison des 3 méthodes d'analyse de la 2,5-HD (Tableau 4) a confirmé que la mesure de la 2,5-HD libre (sans hydrolyse) devrait être utilisée pour la surveillance biologique de l'exposition au n-HEX. En effet, les concentrations de 2,5-HD mesurées avec la méthode d'hydrolyse acide étaient plus variables, d'un sujet à l'autre, que celles mesurées avec les deux autres méthodes lorsque les résultats n'étaient pas corrigés. Cependant, cette affirmation n'est pas toujours valable pour les résultats corrigés en fonction de la créatinine ou de la densité urinaire. En effet, pour les 3 méthodes, les coefficients de variation étaient plus élevés lorsque les résultats étaient corrigés en fonction de la densité urinaire et encore plus élevés lorsque ceux-ci étaient corrigés en fonction de la créatinine. Cependant, pour les prélèvements effectués en milieu de travail, la variabilité interindividuelle dans la diurèse peut être très importante. Dans ces circonstances, il peut être préférable malgré tout de corriger les résultats obtenus pour des prélèvements urinaires ponctuels. Selon les résultats obtenus dans cette étude, la correction en fonction de la densité semble être préférable à la créatinine.

Les résultats ont également confirmé l'observation de Manini et coll. (1999) à l'effet que la mesure de la 2,5-HD après un traitement avec hydrolyse acide résulte en des niveaux variables de 2,5-HD causés par une transformation incomplète des autres métabolites du n-HEX (5-hydroxy-2-hexanone et 4,5-dihydroxy-2-hexanone) en 2,5-HD. Dans la présente étude, 82% des concentrations de 2,5-HD mesurées après l'hydrolyse acide provenaient des autres métabolites du n-HEX et non de la 2,5-HD. Puisque la 2,5-HD est responsable des effets neurotoxiques associés à l'exposition au n-HEX alors que les autres métabolites sont considérés comme moins neurotoxiques et sont facilement

excrétés dans l'urine (Manini et coll., 1999), il est justifié et préférable d'un point de vue toxicologique de mesurer la 2,5-HD libre uniquement.

Le ratio 2,5-HD libre/ 2,5-HD totale obtenu dans cette étude (18%) est légèrement plus élevé que ceux obtenus dans d'autres études effectués chez des travailleurs (9 à 13%) (Perbellini et coll., 1993; Cardona et coll., 1996; dos Santos et coll., 2002). Ceci est probablement dû au fait qu'il n'y avait pas de co-exposition à d'autres solvants dans cette étude, ce qui peut interférer avec le métabolisme du n-HEX (Takeuchi et coll., 1993; Cardona et coll., 1996; Kawai et coll., 2000).

Cette étude a également confirmé que la 2,5-HD n'est pas excrétée sous la forme conjugué dans l'urine (Fedtke et Bolt, 1987) et que, contrairement à l'hydrolyse acide, l'hydrolyse enzymatique ne transforme pas les autres métabolites du n-HEX en 2,5-HD (Manini et coll., 1999).

La variation interindividuelle dans les concentrations de 2,5-HD libre (sans hydrolyse) est moins importante, que pour la 2,5-HD totale (hydrolyse acide). Il a été rapporté par Cardona et coll. (1996) que les concentrations de 2,5-HD libre augmentaient durant la semaine de travail. Cependant, dans cette étude, les concentrations de 2,5-HD libre n'ont augmenté que très légèrement après la deuxième journée d'exposition (Tableaux 5 et 6), une augmentation d'ailleurs non significative. Il est également important de mentionner que la présence du 2-acétylfurane (2-AF), une interférence chromatographique possible, a été détectée sur les chromatogrammes, et ce, pour les 3 méthodes utilisées dans la présente étude, contrairement à ce qui a été rapporté par Kawai et coll. (1991a) à l'effet que l'analyse de la 2,5-HD sans hydrolyse n'est pas affectée par le 2-AF.

Les résultats ont également démontré qu'il n'y avait pas de 2,5-HD détectable dans l'urine des individus non-exposés (jour 1, 0h) lorsque analysée avec la méthode sans hydrolyse alors qu'elle était détectable après l'hydrolyse acide. L'analyse de la 2,5-HD libre permet donc une meilleure discrimination entre individus exposés et non-exposés

Les valeurs de 2,5-HD libre mesurées dans cette étude sont comparables à la limite supérieure des données rapportées dans la littérature pour des travailleurs exposés à 50 ppm de n-HEX (2.5 – 5.6 µmol/L) (Kawai et coll., 1990, 1991b, 1992a, 1992b, 2000; Cardona et coll.,1996). En se basant sur ces études, l'ACGIH a proposé une valeur de 3.5 µmol/L, pour une exposition à 50 ppm et un prélèvement effectué à la fin du dernier quart de la semaine. La concentration correspondante, mesurée dans cette étude est de 6.2 ± 0.9 µmol/L. Il est probable que des interactions toxicocinétiques aient pu affecter l'excrétion de 2,5-HD chez les travailleurs exposés simultanément à plusieurs solvants en milieu de travail. Ces interactions, qui causent une diminution de l'excrétion urinaire de la 2,5-HD, ont déjà été signalées par plusieurs auteurs et pourraient expliquer, du moins en partie, l'écart obtenu entre les résultats des différentes études (Iwata et coll., 1984; Shibata et coll., 1990; Van Engelen et coll., 1997; Ichihara et coll., 1998; Mayan et coll., 2001; Shibata et coll., 2002).

De plus, la transformation du n-HEX en 2,5-HD est principalement effectuée par l'isoforme CYP2E1 du cytochrome P-450 qui présente des différences inter-ethniques causées par un polymorphisme génétique. En effet, selon Bolt et coll. (2003), environ 40% de la population d'origine asiatique possède une forme moins active de l'enzyme comparé à seulement 7.6% chez les individus d'origine caucasienne (7.5% hétérozygote, 0.1% homozygote). Les individus ayant une activité métabolique réduite sont également plus susceptibles aux intéractions métaboliques. Des différences métaboliques entre les populations étudiées sont possiblement responsables des niveaux plus bas de 2,5-HD mesurés dans les études effectuées chez les populations asiatiques comparées au niveau retrouvés chez les populations caucasiennes (Bolt et coll., 2003; Iba et coll., 2000). Une grande variation des niveaux de 2,5-HD libre a été

observée dans les études effectuées chez les populations asiatiques (Kawai et coll., 1990; 1991; 1992a; 1992b; 2000) comparées aux niveaux mesurées chez les populations caucasiennes (Cardona et coll., 1996), ce qui indique que le polymorphisme génétique est probablement impliqué dans le métabolisme du n-HEX.

Compte tenu du peu d'études disponibles et de la possibilité d'interactions toxicocinétiques et de variabilité inter-ethnique, une certaine prudence s'impose tant à l'utilisation et à l'interprétation des données de surveillance biologique basées sur la mesure de la 2,5-HD libre. Cependant, dans un contexte de prévention, nous croyons que l'IBE proposé par l'ACGIH reflète les conditions réelles d'exposition rencontrées en milieu de travail, et devrait être utilisé comme valeur de référence. Cette étude suggère cependant que la valeur de l'IBE présentement utilisée pour le n-HEX est probablement plus protectrice que ce que l'on croyait jusqu'à maintenant, d'autant plus que les interactions toxicocinétiques et la variabilité inter-ethnique mises en évidence dans la littérature auraient pour effet de diminuer la production du métabolite responsable des effets neurotoxiques, la 2,5-HD libre.

5.3 Modélisation toxicocinétique à base physiologique

Le modèle TCBP développé dans cette étude a permis de décrire adéquatement l'excrétion alvéolaire du n-HEX et l'excrétion urinaire de la 2,5-HD libre chez les volontaires exposés au n-HEX. La meilleure description des résultats expérimentaux a été obtenue lorsque la constante d'élimination de la 2,5-HD libre a été fixée à 0.07 hr-1 alors que la fraction de n-HEX métabolisée en 2,5-HD libre a été fixée à 0.83%. Puisque aucun autre modèle TCBP n'a décrit la cinétique d'excrétion de la 2,5-HD libre, les valeurs de ces paramètres ont été optimisées avec les résultats expérimentaux à partir des valeurs retrouvées dans la littérature pour la 2,5-HD totale (Perbellini et coll., 1990; Ali et Tardif, 1999).

L'analyse de sensibilité a permis de mettre en évidence les paramètres critiques affectant la mesure du n-HEX dans l'air alvéolaire et de celle de la 2,5-HD libre urinaire. La concentration alvéolaire de n-HEX est principalement affectée par le coefficient de partage sang:air du n-HEX, le débit cardiaque et les constantes métaboliques. La concentration urinaire de 2,5-HD est affectée par la fraction de n-HEX métabolisée en 2,5-HD (laquelle n'est pas un paramètre métabolique), le coefficient de partage sang:air et les paramètres métaboliques.

La concentration alvéolaire de n-HEX et la concentration urinaire de 2,5-HD sont tous deux très affectés par la valeur du coefficient de partage sang:air et les constantes métaboliques. Or, ces deux paramètres n'ont été mesurés que dans quelques études et les valeurs mesurées étaient très variables. Certaines études devraient donc être réalisées de manière à déterminer la valeur exacte de ces paramètres.

6. Conclusion

En conclusion, les résultats de cette étude ont montré que la valeur de 2,5-HD mesurée chez les volontaires est du même ordre que les valeurs rapportées dans des études antérieures réalisées chez des travailleurs (2.7 – 5.6 µmol/L). Les résultats ont également montré que l'analyse de la 2,5-HD libre et la mesure de la concentration alvéolaire de n-HEX peuvent toutes deux être utilisées pour la surveillance biologique de l'exposition au n-HEX. La mesure de la concentration alvéolaire de n-HEX est moins variable d'un individu à l'autre que la mesure de la 2,5-HD, mais le moment de prélèvement est plus critique. Puisque la mesure de la 2,5-HD libre reflète la production du métabolite neurotoxique, il est justifié d'un point de vue toxicologique d'utiliser cet indicateur pour la SBE au n-HEX. De plus, bien que la mesure de la concentration alvéolaire de n-HEX soit facilement réalisable en laboratoire, une méthode de prélèvement de l'air expiré n'est pas encore disponible au Québec pour les échantillonnages en milieu de travail. La mesure de la 2,5-HD libre demeure donc la méthode la plus avantageuse pour la SBE au n-HEX. De plus, la concentration de 2,5-HD libre mesurée dans cette étude (6.2 ± 0.9 µmol/L) suite à une exposition à 50 ppm est 1.8 fois plus élevée que la valeur moyenne mesurée dans les études effectuées chez les travailleurs, ce qui serait dû à des différences inter-ethniques causées par un polymorphisme génétique et/ou des interférences métaboliques dues à l'exposition simultanée à d'autres solvants. La valeur de 2,5-HD libre mesurée dans cette étude serait donc plus représentative de l'exposition au n-HEX uniquement, du moins chez les populations d'origine caucasiennes, et la valeur de l'IBE présentement utilisée est probablement plus protectrice que ce qui avait été estimé jusqu'à maintenant. Finalement, le modèle TCBP développé dans cette étude a permis de décrire adéquatement les cinétiques d'excrétion de la 2,5-HD libre et du n-HEX dans l'air expiré mesurées chez les volontaires exposés durant 5 jours consécutifs et est le premier, à notre connaissance, à décrire la cinétique d'excrétion de la 2,5-HD libre.

7. Applicabilité et retombées

Cette recherche a permis de générer des données essentielles pour la surveillance biologique de l'exposition au n-HEX au niveau des concentrations de n-HEX dans l'air alvéolaire et de la 2,5-HD libre urinaire. Elle a permis de mettre au point une méthode de dosage pour la mesure de la 2,5-HD libre qui pourra être utilisée pour la surveillance biologique du n-HEX et a permis de valider la valeur du nouvel indicateur proposée par l'ACGIH.

Les résultats obtenus chez les volontaires ont également permis de développer et valider un modèle TCBP pour le n-HEX qui pourra être utilisé pour prédire la valeur des 2 indicateurs sous divers scénarios d'expositions.

De plus, la section 8 présente une liste des publications et communications réalisées ou prévues dans le cadre de ce projet de recherche.

8. Liste des publications produites dans le cadre de l'étude

Hamelin, G. Séminaire: Caractérisation de la relation entre l'exposition au n-hexane et l'excrétion urinaire de la 2,5-hexandione. Présenté au département de santé environnementale et santé au travail de l'Université de Montréal, Avril 2002.

Hamelin, G., Truchon, G. and Tardif, R. Caractérisation de la relation entre l'exposition au n-hexane et l'excrétion urinaire de la 2,5-hexanedione. Présenté au 35ème colloque de la Société de Toxicologie du Canada, Montréal, Décembre 2002 (affiche).

Hamelin, G., Truchon, G. et Tardif, R. (2003). Comparison of unchanged n-hexane in alveolar air and 2,5-hexanedione in urine for the biological monitoring of n-hexane exposure in human volunteers. Accepté pour publication dans International Archives of Occupational and Environmental Health. Décembre 2003.

Hamelin, G., Truchon, G. et Tardif, R. Surveillance biologique de l'exposition au n-hexane: excrétion urinaire de la 2,5-hexanedione versus la mesure du n-hexane dans l'air expiré. Présenté au 25ème congrès de l'Association québécoise pour l'hygiène, la santé et la sécurité du travail (AQHSST), Trois-Rivières, Mai 2003.

Hamelin, G., Charest-Tardif, G., Truchon, G. et Tardif, R. Physiologically-based modeling of n-hexane kinetics in humans following inhalation exposure at rest and under physical exertion. Soumis à American Industrial Hygiene Association Journal, Octobre 2003.

9. Bibliographie

Ali, N., Tardif, R. (1999). Toxicokinetic modeling of the combined exposure to toluene and n-hexane in rats and humans. J. Occup. health, 41: 95-103.

American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). (2000). 2000 TLVs and BEIs for Chemical substances and physical agents, Cincinnati, OH.

American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). (2001). 2001 TLVs and BEIs for Chemical substances and physical agents, Cincinnati, OH.

Bolt, H.M., Roos, P.H., Their, R. (2003). The cytochrome P-450 isoenzyme CYP2E1 in the biological processing of industrial chemicals: consequences for occupational and environmental medicine. Int. Arch. Occup. Environ. Health 76(3):174-85.

Brugnone, F., Perbellini, L., Grigolini, L., Apostoli, P. (1978). Solvent exposure in a shoe upper factory. Int. Arch. Occup. Environ. Health, 42(1):51-62.

Cardona, A., Marhuenda, D., Prieto, M.J., Marti, J., Periago, J.F., Sanchez, J.M. (1996). Behaviour of urinary 2,5-hexanedione in occupational co-exposure to n-hexane and acetone. Int. Arch. Occup. Environ. Health, 68(2):88-93.

Couri D. et Milks M. (1982). Toxicity and metabolism of the neurotoxic hexacarbons n-hexane, 2-hexanone, and 2,5-hexanedione. Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol, 22 :145-166.

dos Santos, C.R., Meyer Passarelli, M.M., de Souza Nascimento, E. (2002). Evaluation of 2,5-hexanedione in urine of workers exposed to n-hexane in Brazilian shoe factories. J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci, 5;778(1-2):237-44.

Evans, M.V. et Andersen, M.E. (1995). Sensitivity analysis and the design of gas uptake inhalation studies. Inhalation Toxicology, 7:1075-1094.

Fedtke, N., Bolt, H.M. (1987). The relevance of 4,5-dihydroxy-2-hexanone in the excretion kinetics of n-hexane metabolites in rat and man. Arch. Toxicol., 61(2):131-7.

Filser, J.G., Peter, H., Bolt, H.M., Fedtke, N. (1987). Pharmacokinetics of the neurotoxin n-hexane in rat and man. Arch. Toxicol., 60(1-3):77-80.

Fisher, J., Mahle, D., Bankston, L., Greene, R., Gearhart, J. (1997). Lactational transfer of volatile chemicals in breast milk. Am. Ind. Hyg. Assoc. J., 58(6):425-31.

Gargas, M.L., Burgess, R.J., Voisard, D.E., Cason, G.H., Andersen, M.E. (1989). Partition coefficients of low-molecular-weight volatile chemicals in various liquids and tissues. Toxicol. Appl. Pharmacol.., 15;98(1):87-99.

Governa, M., Calisti, R., Coppa, G., Tagliavento, G., Colombi, A., Troni, W. (1987). Urinary excretion of 2,5-hexanedione and peripheral polyneuropathies workers exposed to hexane. J. Toxicol. Environ. Health., 20(3):219-28.

Iba, M.M., Fung, J., Gonzalez, F.J. (2000). Functional Cyp2e1 is required for substantial in vivo formation of 2,5-hexanedione from n-hexane in the mouse. Arch Toxicol. 74(10):582-6.

Ichihara, G., Saito, I., Kamijima, M., Yu, X., Shibata, E., Toida, M., Takeuchi, Y. (1998). Urinary

2,5-hexanedione increases with potentiation of neurotoxicity in chronic coexposure to n-hexane and methyl ethyl ketone. Int. Arch. Occup. Environ. Health, 71(2):100-4.

Iwata, M., Takeuchi, Y., Hisanaga, N., Ono, Y. (1984). Changes of n-hexane neurotoxicity and its urinary metabolites by long-term co-exposure with MEK or toluene. Int. Arch. Occup. Environ. Health, 54(4):273-81.

Kawai, T., Mizunuma, K., Yasugi, T., Uchida, Y., Ikeda, M. (1990). The method of choice for the determination of 2,5-hexanedione as an indicator of occupational exposure to n-hexane. Int. Arch. Occup. Environ. Health, 62(5):403-8.

Kawai, T., Yasugi, T., Mizunuma, K., Horiguchi, S., Uchida, Y., Iwami, O., Iguchi, H., Ikeda, M. (1991a). 2-Acetylfuran, a confounder in urinalysis for 2,5-hexanedione as an n-hexane exposure indicator. Int. Arch. Occup. Environ. Health, 63(3):213-9.

Kawai, T., Yasugi, T., Mizunuma, K., Horiguchi, S., Uchida, Y., Iwami, O., Iguchi, H., Ikeda, M. (1991b). Dose-dependent increase in 2,5-hexanedione in the urine of workers exposed to n-hexane. Int. Arch. Occup. Environ. Health, 63(4):285-91.

Kawai, T., Yasugi, T., Mizunuma, K., Horiguchi, S., Ikeda, M. (1992a). Urinalysis vs. blood analysis, as a tool for biological monitoring of solvent exposure. Toxicol. Lett., 63(3):333-43.

Kawai, T., Yasugi, T., Mizunuma, K., Horiguchi, S., Iguchi, H., Uchida, Y., Iwami, O., Ikeda, M. (1992b). Comparative evaluation of urinalysis and blood analysis as means of detecting exposure to organic solvents at low concentrations. Int. Arch. Occup. Environ. Health, 64(4):223-34.

Kawai, T., Miyama, Y., Horiguchi, S., Sakamoto, K., Zhang, Z.W., Higashikawa, K., Ikeda, M. (2000). Possible metabolic interaction between hexane and other solvents co-exposed at sub-occupational exposure limit levels. Int. Arch. Occup. Environ. Health, 73(7):449-56.

Krasavage, W.J., O'Donoghue, J.L., DiVincenzo, G.D., Terhaar, C.J. (1980). The relative neurotoxicity of methyl-n-butyl ketone, n-hexane and their metabolites. Toxicol.. Appl.. Pharmacol., 15;52(3):433-41.

Lauwerys, Robert R. (2001). Industrial Chemical Exposure: Guidelines for Biological Monitoring. Eds.: R.R. Lauwerys, P. Hoet. 3e éd. Boca Raton, Fl.: Lewis. 688 p.

Manini, P., Andreoli, R., Mutti, A., Bergamaschi, E., Franchini, I. (1999). Determination of free and glucuronated hexane metabolites without prior hydrolysis by liquid- and gas-chromatography coupled with mass spectrometry. Toxicol. Lett., 108(2-3):225-31.

Mayan, O., Teixeira, J.P., Pires, A.F. (2001). Biological monitoring of n-hexane exposure in Portuguese shoe manufacturing workers. Appl. Occup. Environ. Hyg., 16(7):736-41

Mulholland L. (1998), n-Hexane, dans :Encyclopedia of Toxicology, vol. 2, P. Wexler (ed.), Academic Press, San Diego, CA, pp. 85-88.

Mutti, A., Falzoi, M., Lucertini, S., Arfini, G., Zignani, M., Lombardi, S., Franchini, I. (1984). n-Hexane metabolism in occupationally exposed workers. Br. J. Ind. Med., 41(4):533-8

Perbellini, L., Brugnone, F., Pastorello, G., Grigolini, L. (1979). Urinary excretion of n-hexane metabolites in rats and humans. Int. Arch. Occup. Environ. Health, 42 (3-4):349-54.

Perbellini, L., Brugnone, F., Faggionato, G. (1981). Urinary excretion of the metabolites of n-hexane and its isomers during occupational exposure. Br. J. Ind. Med., 38(1):20-6.

Perbellini, L., Mozzo, P., Brugnone, F., Zedde, A. (1986). Physiologicomathematical model for studying human exposure to organic solvents: kinetics of blood/tissue n-hexane concentrations and of 2,5-hexanedione in urine. Br. J. Ind. Med., 43(11):760-8.

Perbellini, L., Mozzo, P., Olivato, D., Brugnone, F. (1990). "Dynamic" biological exposure indexes for n-hexane and 2,5-hexanedione, suggested by a physiologically based pharmacokinetic model. Am. Ind. Hyg. Assoc. J., 51(7):356-62.

Perbellini, L., Pezzoli, G., Brugnone, F., Canesi, M. (1993) Biochemical and physiological aspects of 2,5-hexanedione: endogenous or exogenous product? Int. Arch. Occup. Environ. Health, 65(1):49-52.

Periago, J.F., Cardona, A., Marhuenda, D., Roel, J., Villanueva, M., Marti, J., Luna, A. (1993). Biological monitoring of occupational exposure to n-hexane by exhaled air analysis and urinalysis. Int. Arch. Occup. Environ. Health., 65(4):275-8.

Shibata, E., Huang, J., Ono, Y., Hisanaga, N., Iwata, M., Saito, I., Takeuchi, Y. (1990). Changes in urinary n-hexane metabolites by co-exposure to various concentrations of methyl ethyl ketone and fixed n-hexane levels. Arch Toxicol. 64(2):165-8.

Shibata, E., Johanson, G., Lof, A., Ernstgard, L., Gullstrand, E., Sigvardsson, K. (2002). Changes in n-hexane toxicokinetics in short-term single exposure due to co-exposure to methyl ethyl ketone in volunteers. Int. Arch. Occup. Environ. Health, 75(6):399-405.

Takeuchi, Y., Hisanaga, N., Oni, Y., Shibata, E., Saito, I., Iwata, M. (1993). Modification of metabolism and neurotoxicity of hexane by co-exposure of toluene. Int. Arch. Occup. Environ. Health, 65:S227-S230.

Tardif, R., Laparé, S., Plaa, G.L., Brodeur, J. (1991). Effect of simultaneous exposure to toluene and xylene on their respective biological exposure indices in humans. Int. Arch. Occup. Environ. Health. 63(4):279-84.

Tardif R, Charest-Tardif G, Brodeur J, Krishnan K. (1997). Physiologically based pharmacokinetic modeling of a ternary mixture of alkyl benzenes in rats and humans. Toxicol. Appl. Pharmacol., 144(1):120-34.

Thomas, R.S., Lytle, W.E., Keefe, T.J., Constan, A.A., Yang, R.S. (1996). Incorporating Monte Carlo simulation into physiologically based pharmacokinetic models using advanced continuous simulation language (ACSL): a computational method. Fundam. Appl. Toxicol., 31(1):19-28.

Van Engelen, J.G.M., Haan, W.R., Opdam, J.J.G., Mulder, G.J. (1997). Effect of coexposure to methyl ethyl ketone (MEK) on n-hexane toxicokinetics in human volunteers. Toxicol. Appl. Pharmacol., 144:385-395.

Veulemans, H., Van Vlem, E., Janssens, H., Masschelein, R., Leplat, A. (1982). Experimental human exposure to n-hexane. Study of the respiratory uptake and elimination, and of n-hexane concentrations in peripheral venous blood. Int. Arch. Occup. Environ. Health, 49(3-4):251-63.

Yu, X., Johanson, G., Ichihara, G., Shibata, E., Kamijima, M., Ono, Y., Takeuchi, Y. (1998).

Physiologically based pharmacokinetic modeling of metabolic interactions between n-hexane and toluene in humans. J. Occup. health, 40: 293-301.

6 champs de recherche en santé et en sécurité du travail

- Accidents
- Bruit et vibrations
- Équipements de protection
- Sécurité des outils, des machines et des procédés industriels
- Substances chimiques et agents biologiques
- Troubles musculo-squelettiques

Nos recherches *travaillent* pour VOUS !

Solidement implanté au Québec depuis 1980, l'Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail (IRSST) contribue, par la recherche, à la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles et à la réadaptation des travailleurs qui en sont victimes.

POUR EN SAVOIR PLUS...

Visitez notre site Web ! Vous y trouverez une information complète et à jour. De plus, toutes les publications éditées par l'IRSST peuvent être téléchargées gratuitement.

irsst

www.irsst.qc.ca